

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Orion 5 mg purutabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Montelukast Orion 5 mg purutabletti sisältää 5,2 mg montelukastinatriumia vastaten 5 mg montelukastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Aspartaami (E951) 0,375 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, päällystämätön tabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Orion on tarkoitettu astman lisähoidoksi potilaille, joiden lievä tai keskivaikea krooninen astma on inhaloitavan kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävästä astman hoitotasapainoa.

Valmistetta voidaan myös käyttää pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, jos potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidia vaativia vakavia astmakohtauksia, ja on todettu, ettei potilas voi käyttää inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Montelukast Orion on tarkoitettu myös astman estohoitoon, kun taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

6–14-vuotiailla lapsilla suositeltu annostus on yksi 5 mg:n purutabletti vuorokaudessa illalla. Lääke tulee ottaa tyhjään mahaan eli vähintään tunti ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle.

Yleissuositukset

Montelukast Orion -valmisteen terapeuttinen vaikutus näkyy astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta neuvotaan jatkamaan Montelukast Orion -lääkitystä, vaikka astma olisi hoitotasapainossa, kuten myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen käytöstä ei ole tietoja potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä miehillä että naisilla.

Montelukast Orion lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilailla. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastavilla lapsilla voidaan harkita vain, jos potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, että potilas ei voi käyttää inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astmaoireita useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa. Kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaalia. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava säännöllisesti.

Montelukast Orion -valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun Montelukast Orion -valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei pidä vaihtaa äkillisesti kyseiseen valmisteeseen (ks. kohta 4.4).

Aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille on saatavana 10 mg:n tabletit.

Pediatriset potilaat

Montelukast Orion 5 mg purutabletteja ei pidä antaa alle 6-vuotiaille lapsille. Montelukast Orion 5 mg purutablettien turvallisuutta tai tehoa ei ole osoitettu alle 6-vuotiailla lapsilla.

2–5-vuotiaille lapsille on saatavana 4 mg:n purutabletit.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan pureskella tai niellä kokonaisina. Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Potilaalle annetaan ohjeeksi, että suun kautta annettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astmakohtauksen hoitoon ja että tavanomainen asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu varalääke on pidettävä nopeasti saatavilla. Akuutissa astmakohtauksessa on käytettävä lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos potilaan on inhaloitava lyhytvaikutteista beeta-agonistia tavallista useammin, hänen on otettava yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa äkillisesti montelukastiin.

Tutkimustietoa ei ole siitä, että tablettimuotoisen kortikosteroidin annostusta voitaisiin pienentää, kun montelukastia käytetään samanaikaisesti.

Joillekin harvoille astmalääkkeitä (kuten montelukastia) käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg–Straussin oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Nämä

tapaukset ovat joskus liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole osoitettu, lääkärin on tarkkailtava potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastihoitoa saavien asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden on vältettävä edelleen asetyylisalisyylihapon ja muiden NSAID-lääkkeiden käyttöä.

Montelukast Orion -valmistetta käytävillä aikuisilla, nuorilla ja lapsilla on raportoitu neuropsykiatrisia haittatapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilaiden ja lääkäreiden on oltava valppaina neuropsykiatristen haittatapahtumien varalta. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava ilmoittamaan lääkärille, jos tällaisia muutoksia tapahtuu. Lääkärien on arvioitava huolellisesti Montelukast Orion -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,375 mg aspartaamia per tabletti. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenylyketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Montelukastia voidaan käyttää samanaikaisesti muiden astman estohoitoon ja pitkäaikaishoitoon yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkitsevästi seuraavien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Montelukastin pitoisuuspinta-ala (AUC) plasmassa oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan samanaikaisesti montelukastia ja CYP3A4-, CYP2C8- ja CYP2C9-induktoreita kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on voimakas CYP2C8:n estäjä.

Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti CYP2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkaineita) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä CYP2C8:n aktiivisuutta *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta muuttavan merkittävästi tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP2C8:n substraatti ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä CYP2C8:n että CYP2C9:n estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta CYP2C8:n estäjää annostusta ei normaalisti tarvitse muuttaa, mutta lääkärin on huomioitava että haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän.

In vitro -tulosten perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä lääkinteraktioita vähemmän voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva CYP3A4:n estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Raskaana olevien naisten montelukastin käyttöä selvittäneistä, julkaistuista prospektiivisista ja retrospektiivisistä seurantatutkimuksista saatavilla olevat tiedot eivät osoittaneet lääkkeeseen liittyvää riskiä, kun arvioitiin merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia. Olemassa oleviin tutkimuksiin liittyi metodologisia rajoituksia, kuten pieni otoskoko, joissain tapauksissa tiedon kerääminen jälkikäteen, sekä epäjohdonmukaiset vertailuryhmät.

Montelukast Orion -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Imetys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö montelukasti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Montelukast Orion -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Montelukasti ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Uneliaisuutta tai huimausta on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskeviin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut jatkuvaoireista astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 4 000 aikuista ja vähintään 15-vuotiaasta nuorta.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1 750 lapsipotilasta (ikä 6–14 vuotta).

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia ilmoitettiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ja haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumelääkityillä potilailla:

Elinjärjestelmä	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret (kaksi 12 viikon tutkimusta, n = 795)	Lapsipotilaat 6–14-vuotiaat (yksi 8 viikon tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon tutkimusta, n = 615)
Hermosto	päänsärky	päänsärky
Ruoansulatus-elimistö	vatsakipu	

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle joukolle aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin enintään 2 vuotta ja 6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden lääkitystä enintään 12 kk.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen, on lueteltu alla elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina ja erityisiä haittavaikutustermejä käyttäen. Esiintymistiheydet on arvioitu relevantteihin kliinisiin tutkimuksiin perustuen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Infektiot	ylähengitystieinfektio†	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen yliaktiivisuus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina§)	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireet, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli‡, pahoinvointi‡, oksentelu‡	Yleinen
	suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma‡	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume‡	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen

*Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
(< 1/10 000).		
†Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.		
‡Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.		
§Esiintymistiheys: harvinainen		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu aikuispotilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Montelukastin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia. Niissä aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1 000 mg (42 kk ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset löydökset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa aikuis- ja lapsipotilailla. Valtaosaan yliannostustapauksista ei liittynyt haittavaikutuksia.

Yliannostuksen oireet

Yleisimminkin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole spesifistä tietoa. Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieni-reseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03

Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ovat voimakasvaikutteisia inflammatorisia

eikosanoideja, jotka vapautuvat eri soluista, kuten syöttösoluista ja eosinofiileista. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteynyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä, lisäten verisuonten läpäisevyyttä ja aktivoiden eosinofiileja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa jo 5 mg montelukastiannos esti inhaloitavan LTD₄:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin 2 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhais- ja myöhäsvaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti pienensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti pienensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, montelukasti 10 mg kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV₁-arvoa (muutos lähtötasosta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että montelukastin ja inhaloitavan kortikosteroidin samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta (%): inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin: FEV₁ 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kahdesti vuorokaudessa tilanjatkkeella varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta (%): montelukasti verrattuna beklometasoniin: FEV₁ 7,49 % ja 13,3 %; beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurella osalla montelukastia saaneista potilaista kliininen vaste oli kuitenkin samaa luokkaa kuin beklometasonia saaneilla (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV₁-arvo parani vähintään noin 11 % lähtötasosta, kun taas noin 42 %:lla montelukastia saaneista potilaista vaste oli sama).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi hengitystoimintaa lumelääkkeeseen verrattuna 6–14-vuotiailla lapsipotilailla (FEV₁: muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa montelukastin tehoa verrattiin inhaloitavaan flutikasoniin 6–14-vuotiailla lievää kroonista astmaa sairastavilla lapsilla. Montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun ensisijainen päätetapahtuma oli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntyminen, jolloin astman varalääkitystä ei tarvittu. Varalääkkeettömien päivien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6 %:sta 84,0 %:iin ja flutikasoniryhmässä 60,9 %:sta 86,7 %:iin keskimäärin 12 kk hoitojakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) varalääkkeettömien päivien prosentuaalisessa lisääntymisessä oli tilastollisesti merkittävä (-2,8, 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta kuitenkin etukäteen määritellyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä. Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kk hoitojakson aikana:

FEV₁-arvo suureni montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV₁-arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n

luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV₁-arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ero ennustettujen FEV₁-arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli - 3,6; -0,7).

Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, pieneni montelukastiryhmässä 38,4:stä 15,4:ään ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:aan. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa (niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia) oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).

Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti päivystyksessä tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; ristitulosuhde oli 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84).

Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni aikuisilla merkitsevästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli johdonmukainen koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6–14-vuotiailla lapsipotilailla lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV₁-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna asetyylisalisyylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroideja inhalaationa ja/tai tabletteina (FEV₁: muutos lähtötasosta 8,55 % ja -1,74 %; beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötasosta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan aikuisella tyhjän mahaan otettuna 3 tunnin kuluttua (t_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 64 %. Vakioateria ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen eikä C_{max}-arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa kalvopäällysteisen 10 mg:n tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Tyhjän mahaan otettuna C_{max} saavutetaan aikuisella kahden tunnin kuluessa 5 mg purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 73 %, joka pienenee 63 prosenttiin vakioaterian jälkeen.

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakaantumistilavuus on keskimäärin 8–11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-aivoesteeseen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Biotransformaatio

Montelukasti metaboloituu elimistössä laajalti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisilla ja lapsilla

havaitsemisrajan alapuolella.

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi sytokromeilla P3A4 ja P2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itrakonatsolin (sytokromin P3A4 estäjä) ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä CYP450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio

Terveillä aikuisilla montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteeseen ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin biologista hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

Potilaaseen liittyvät tekijät

lääkkäiden potilaiden tai lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintapotilailla. Annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavilla potilailla ei ole tietoja.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset aikuisille annossuositukseen verrattuna) on havaittu pienentävän plasman teofylliinipitoisuutta. Tätä vaikutusta ei ole havaittu käytettäessä suositusannosta (10 mg kerran vuorokaudessa).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuusoireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljeneritys, ruoansulatuskanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annostasoilla, jotka saivat aikaan kliiniseen annostukseen verrattuna yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen. Apinoilla haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Eläinkokeissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Rotilla ei todettu normaalia poikkeavia löydöksiä. Eläimillä montelukasti läpäisee istukan ja erittyi maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumkerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia enimmäisannoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

Tutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 500 mg/kg/vrk (n. yli 200-kertainen systeeminen altistus), montelukastia ei todettu fototoksiseksi hiirille UVA-, UVB- eikä näkyvän valon aallonpituuksilla.

Montelukasti ei ollut mutageeninen *in vitro* -tutkimuksissa eikä *in vivo* -tutkimuksissa, eikä se aiheuttanut tuumoreita jyrsijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Aspartaami (E951)
Punainen rautaoksidi (E172)
Kirsikka-aromi (Firmenich CHERRY 501027 AP0551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu kylmämuovattuihin läpipainopakkauksiin, joissa on alumiinisuojafolio (Alu/Alu-läpipainopakkaus). Läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasioihin.

Pakkauskoot:
28, 56, 98 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27629

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Orion 5 mg tuggtablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Montelukast Orion 5 mg tuggtablett innehåller 5,2 mg montelukastnatrium som är ekvivalent med 5 mg montelukast.

Hjälpämne med känd effekt: Aspartam (E951) 0,375 mg/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett

Rosa rund tablett utan dragering med brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Orion är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos patienter med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka behovsmedicinering med kortverkande beta-agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Montelukast Orion kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma. Detta gäller patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.2).

Montelukast Orion är också indicerat som profylax vid astma där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för barn i åldern 6–14 år är en 5 mg tuggtablett dagligen till kvällen. Montelukast Orion bör intas 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Montelukast Orion på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Montelukast Orion även då astman är under kontroll såväl

som under perioder med försämrad astma.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild-måttlig grad av nedsatt leverfunktion. Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Montelukast Orion som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma. Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn med lindrig kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.1). Enligt definition förekommer astmasymtom mer än en gång per vecka men mindre än en gång per dag med nattliga symtom mer än två gånger per månad och mindre än en gång per vecka vid lindrig kronisk astma. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåtts vid uppföljning (vanligtvis inom en månad) ska behovet av tillägg eller byte av antiinflammatorisk behandling övervägas i enlighet med trappan i rekommendationerna för astmabehandling. Patienternas astmakontroll bör följas upp regelbundet.

Behandling med Montelukast Orion i förhållande till andra astmabehandlingar

När Montelukast Orion används som tilläggsbehandling till inhalationskortikosteroider får Montelukast Orion inte plötsligt ersätta inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.4).

10 mg tabletter finns tillgängliga för vuxna och ungdomar, 15 år och äldre.

Pediatrisk population

Ge inte Montelukast Orion 5 mg tuggtabletter till barn yngre än 6 år. Säkerhet och effekt för Montelukast Orion 5 mg tuggtabletter för barn yngre än 6 år har inte fastställts.

4 mg tuggtabletter finns tillgängliga för barn 2–5 år.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletten kan tuggas eller sväljas. Om tabletten sväljs skall den tas med tillräcklig mängd vätska (t ex ett glas vatten).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna ska uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål. Om ett akut anfall inträffar ska en kortverkande beta-agonist för inhalation användas. Patienterna ska kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande beta-agonister.

Då montelukast ska ersätta behandling med inhalede eller perorala steroider bör övergången göras med försiktighet.

Det finns inga data som visar att dosen av orala steroider kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med antiastmatika, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett

tillstånd som oftast behandlas med systemiska steroider. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonism har dock inte fastställts, läkare ska vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Patienter med acetylsalicylsyra-utlöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller annan antiinflammatorisk terapi (NSAIDs) även under behandlingen med montelukast.

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats hos vuxna, ungdomar och barn som använt Montelukast Orion (se avsnitt 4.8). Patienter och läkare ska vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser. Patienter och/eller vårdgivare ska instrueras att meddela sin läkare om dessa förändringar inträffar. Förskrivare ska noggrant utvärdera riskerna och fördelarna med fortsatt behandling med Montelukast Orion om sådana händelser inträffar.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,375 mg aspartam per tablett. Aspartam är en fenyylalaninkälla. Det kan vara skadligt för patienter med fenyylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenyylalanin i kroppen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinemässigt används vid såväl förebyggande som kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylostradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast minskade med cirka 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C9 skall försiktighet iakttas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C9 såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In-vitro-studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

In vitro studier har visat att montelukast är ett substrat till CYP2C8 och i mindre grad till CYP2C9 och CYP3A4. I en klinisk interaktionsstudie med montelukast och gemfibrozil (en hämmare till både CYP2C8 och CYP2C9) gemfibrozil, ökade den systemiska exponeringen med 4,4 gånger. Ingen rutinemässig dosjustering av montelukast erfordras när gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP2C8 ges samtidigt, men läkaren bör vara medveten om risken för en ökning av biverkningarna.

Baserat på *in vitro* data, kan inte kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner förväntas med mindre potenta hämmare av CYP2C8 (t.ex. trimetoprim). Samtidig medicinering med montelukast och itrakonazol, en stark hämmare av CYP3A4, gav inte någon ökning av den systemiska exponeringen av montelukast.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har ej visat några tecken på skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

Tillgängliga data från publicerade prospektiva och retrospektiva kohort-studier med användning av montelukast hos gravida kvinnor som utvärderat större fosterskador har inte fastställt en läkemedelsrelaterad risk. Tillgängliga studier har metodologiska begränsningar inklusive liten provstorlek, i vissa fall retrospektiv datainsamling, samt inkonsekventa jämförelsegrupper.

Montelukast Orion ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Studier på råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Det är ej känt om montelukast/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa.

Montelukast Orion kan användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast förväntas inte påverka patientens förmåga att köra bil eller handha maskiner. Dock har dock dåsighet och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar på patienter med kronisk astma enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar 15 år eller äldre.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6–14 år med astma.

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier som vanligt förekommande ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos patienter som behandlades med montelukast och med en högre incidens än hos patienter som behandlades med placebo:

Organsystem	Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12 veckors studier, n = 795)	Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n = 201) (två 56-veckors studier, n = 615)
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk
Magtarmkanalen	buksmärtor	

Vid långtidsbehandling i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn mellan 6–14 års ålder, ändrades inte biverkningsprofilen.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som har rapporterats efter godkännandet anges nedan per organsystem och med biverkningsterminologi, frekvensen baseras på relevanta kliniska studier.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion†	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	ökad blödningsstendens	Sällsynta
	trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	överkänslighetsreaktion inkluderande anafylaxi	Mindre vanliga
	hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, oro, agitation inkluderande aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor§)	Mindre vanliga
	uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tic	Sällsynta
	hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteenden, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, dåsighet, parestesi/hypoestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss Syndrome (CSS) (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	diarré‡, illamående‡, kräkningar‡	Vanliga
	muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	förhöjda serum transaminaser (ALAT, ASAT)	Vanliga
	hepatit (inkluderande kolestas, hepatocellulär, och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	utslag‡	Vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
	blåmärken, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	angioödem	Sällsynta
	erythema nodosum, erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber‡	Vanliga
	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
<p>*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).</p> <p>†Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>‡Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>§Frekvens: sällsynta</p>		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I kroniska astmastudier har montelukast getts till vuxna patienter i doser upp till 200 mg/dag i 22 veckor och i korttidsstudier upp till 900 mg/dag i cirka en vecka utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdos med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1 000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska observationer och laboriefynd överensstämmer med biverkningsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos.

Symtom på överdosering

De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts biverkningsprofil och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Hantering av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig angående behandling vid överdosering med montelukast. Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, leukotrienreceptorantagonister, ATC-kod: R03DC03

Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna (LTC₄, LTD₄, LTE₄) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhaled LTD₄ vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhöles med montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigenprovokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo antalet eosinofiler i perifert blod hos patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant antalet eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) och i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg en gång dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av FEV₁ på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total beta-agonistanvändning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att montelukast har förmågan att förstärka den kliniska effekten av inhalationssteroid (% förändring från utgångsvärdet för inhaled beklometason plus montelukast vs beklometason, för FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhaled beklometason (200 µg två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; beta-agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöles emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t.ex. 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöles en förbättring av FEV₁ på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöles samma svar).

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse

med placebo signifikant lungfunktionen (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEFR på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade behovsmedicinering med beta-agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

I en 12-månaders studie jämfördes effekten av montelukast med flutikason, givet som inhalation för astmakontroll hos barn i åldern 6–14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var inte sämre än flutikason avseende ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD), d.v.s. det primära effektmåttet. I genomsnitt ökade andelen astma-RFD från 61,6 till 84,0 i montelukastgruppen och från 60,9 till 86,7 i flutikasongruppen under den 12-månadersperiod som behandlingen pågick. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) för ökning i procentandelen astma-RFD var statistiskt signifikant; -2,8 (95 % KI: -4,7; -0,9), men inom den predefinierade gränsen att inte vara kliniskt underlägsen. Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen avseende de sekundära parametrar som utvärderades under 12-månadersperioden: FEV_1 ökade från 1,83 l till 2,09 l i montelukastgruppen och från 1,85 l till 2,14 l i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) för ökning i FEV_1 var -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen av utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var 0,6 % i montelukastgruppen och 2,7 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var -2,2 % (95 % KI: -3,6; -0,7). Procentandelen dagar med β -agonistanvändning minskade från 38,0 till 15,4 i montelukastgruppen och från 38,5 till 12,8 i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) för procentandelen dagar med β -agonistanvändning var signifikant; 2,7 (95 % KI: 0,9; 4,5).

Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratior var signifikant; 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84).

Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) var signifikant; 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV_1 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av EIB visades också i en korttidsstudie på barn mellan 6 och 14 år (maximal sänkning av FEV_1 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet, en gång per dag.

Hos aspirinintoleranta astmatiska patienter på samtidig inhalerad och/eller peroral steroidbehandling gav montelukast i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV_1 +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total beta-agonistanvändning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförelse. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (t_{max}) efter tillförelse till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den perorala biotillgängligheten och C_{max} påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten gavs utan hänsyn till intag av föda.

För tuggtabletten 5 mg uppnås C_{max} 2 timmar efter tillförelse till vuxna som är fastande. Genomsnittlig

peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskar till 63 % av en standardmåltid.

Distribution

Montelukast är bundet till plasmaproteiner > 99 %. Distributionsvolymen vid steady-state är i genomsnitt 8–11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen var även minimala i alla andra vävnader.

Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan cytokrom P3A4 och P2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonazol, en hämmare av cytokrom P3A4, inte ändrar farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på *in vitro*-resultat från levermikrosomer på människa hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till den terapeutiska effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

Plasmaclearance av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en peroral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i avföring samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av peroral biotillgänglighet för montelukast, tyder på att montelukast och dess metaboliter så gott som uteslutande utsöndras via gallan.

Patientfaktorer

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lindrig till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering ej vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger rekommenderad dos till vuxna), sågs minskning i plasmakoncentrationen av teofyllin. Denna effekt sågs inte vid den rekommenderade dosen 10 mg dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i ALAT, glukos, fosfat och triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser som genererade > 17 gånger systemisk exponering vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (> 232 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade inte montelukast fertilitets- eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. I fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen) noterades en lätt minskning i ungarnas kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontrolldjur, en ökad incidens av ofullständig förbening vid systemisk exponering > 24 gånger den kliniska systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga förändringar sågs hos råttor. Montelukast har visats passera placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m² hos mus respektive 30 000 mg/m² hos råttor), vilket är den högsta givna försöksdosen. Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen hos

vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast visades inte vara fototoxiskt hos mus för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger baserat på systemisk exponering).

Montelukast var inte mutagent i *in vitro*- och *in vivo*-tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Aspartam (E951)
Röd järnoxid (E172)
Körsbärssmak (Firmenich CHERRY 501027 AP0551)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i kallformat blisterfolie förseglat med aluminiumfolie (Alu/Alu blister). Blistren är förpackade i kartonger.

Förpackningsstorlekar:
28, 56, 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27629

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17. december 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 5. september 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.1.2022